

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference K-63Teizo	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/00002	International filing date (day/month/year) 04 January 2000 (04.01.00)	Priority date (day/month/year) 08 January 1999 (08.01.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 45/00, 38/08, 35/00		
Applicant TEIKOKU HORMONE MFG. CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>9</u> sheets, including this cover sheet.	
<input type="checkbox"/>	This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of _____ sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I <input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report
II <input type="checkbox"/>	Priority
III <input checked="" type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/>	Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/>	Certain documents cited
VII <input type="checkbox"/>	Certain defects in the international application
VIII <input type="checkbox"/>	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 17 July 2000 (17.07.00)	Date of completion of this report 19 January 2001 (19.01.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00002

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00002

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 7,8

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 7,8 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See supplemental sheet for continuation of Box III. 1.

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 7,8

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 00/00002

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III. 1.

Claims 7 and 8 pertain to a method for treatment of the human body, and thus relate to subject matter which does not require international preliminary examination by this International Preliminary Examining Authority, under the provisions of PCT Article 34(4)(a)(i) and PCT Rule 67.1(iv).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/JP 00/00002

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-6, 9	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	3	YES
	Claims	1, 2, 4-6, 9	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-6, 9	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: Kazuto Nishio, "Tubulin and its signal" [in Japanese], Cancer and Chemotherapy (Gan to Kagaku Ryoho) Vol. 24, No. 15 (1997), pp. 2213-2218; entire text, and especially p. 2216, left column, lines 9-19 (see EMBASE (STN Online) 1998066209)

Document 2: Kazuto Nishio, "Enhanced interaction between tubulin and microtubule-associated protein 2 via inhibition of MAP kinase and CDC2 kinase by paclitaxel", Int. J. Cancer, Vol. 63, No. 5 (1995), pp. 688-693

Document 3: Kazuya Fukuoka, "Microtubule inhibitors" [in Japanese], Cancer and Chemotherapy (Gan to Kagaku Ryoho), Vol. 24, No. 11 (1997), pp. 1519-1525 (see Chemical Abstracts, Vol. 127, Abstract No. 287461)

Document 4: Yoichi Nakamura, "Molecular targets for lung cancer chemotherapy" [in Japanese] New Medicine (Saishin Igaku), Vol. 52, No. 12 (1997), pp. 2700-2706 (see Chemical Abstracts, Vol. 128, Abstract No. 29985)

Explanation

Claims 1, 5, 6 and 9

Similarly, Document 3, Abstract, and particularly lines 12-14 and Fig. 2, indicates that paclitaxel enhances the affinity of MAP for tubulin by suppressing MAP kinase and promotes microtubule polymerization, and suppresses cell proliferation and hence offers an antitumour effect by disrupting the dynamic equilibrium of the microtubules.

Therefore, as discussed in (2), the antitumour action of microtubule inhibitors exemplified by paclitaxel is enhanced by suppressing MAPK, and as discussed in (1), MAPK inhibitors in themselves can be expected to offer an antitumour effect; hence, the addition of an MAPK inhibitor to an antitumour preparation using a microtubule inhibitor as disclosed in Documents 1, 2 and 3 is obvious to a person skilled in the art and does not involve an inventive step.

The synergistic antitumour effect of concomitant administration of the two ingredients above claimed by the applicant in the written opinion is not evident in the case of the specific combinations such as TZT-1027 with PD98059 or vincristine with PD98059 presented in Table 1.

As regards Claim 2, Document 1, page 2215, right column, last line to page 2216, left column, line 8 and Table 3, indicates that microtubule inhibitors are known to include tubulin polymerization inhibitors which have the same association with MAPK as paclitaxel; therefore an attempt to use tubulin polymerization inhibitors such as vincristine shown in Table 3 as microtubule inhibitors would be obvious to a person skilled in the art and does not involve an inventive step.

As regards Claim 4, it is clear from reference to Document 3, Fig. 2 and the mechanism of activation of MAPK in the other documents that in the preliminary stage of phosphorylation of MAPK there is a cascade reaction

(1) Document 1, page 2216, left column, lines 9-19, indicates that MAP kinase is attractive as a target for cancer chemotherapy and that MAPK antisense oligonucleotide suppresses cell proliferation in lung cancer cell strains, and therefore the development of MAPK inhibitors is desirable because they offer an antitumour effect. Document 4, page 90, left column, "2. MAP kinase (MAPK)", also indicates that MAPK is a target for tumour treatment.

(2) Document 1, "Introduction" and "1. Tubulin and anti-cancer agents", indicates that substances that act on the microtubules are efficacious in various anticancer preparations, and page 2215 on the same document indicates that MAP binds with tubulin and moves in harmony with the dynamics of the microtubules, that MAP is phosphorylated by an MAPK cascade, that the resulting phosphorylated MAP promotes depolymerization of the microtubules, and that when the microtubule inhibitor paclitaxel, which is an efficacious antitumour agent, makes contact with cells, MAP kinase activity for phosphorylation of MAP is suppressed, but this suppression is not seen in paclitaxel-resistant cells (resistant to antitumor agents).

Document 2, "Abstract", also indicates that paclitaxel, which is a microtubule inhibitor with an antitumour effect, is an MAPK inhibitor, and on p. 690, "Effect of paclitaxel treatment on MAP-kinase activity of synchronized cells", it indicates that the therapeutic effectiveness of paclitaxel is suppressed by MAPK activity.

Similarly, Document 3, Abstract, and particularly lines 12-14 and Fig. 2, indicates that paclitaxel enhances the affinity of MAP for tubulin by suppressing MAP kinase and promotes microtubule polymerization, and suppresses cell proliferation and hence offers an antitumour effect by disrupting the dynamic equilibrium of the microtubules.

Therefore, as discussed in (2), the antitumour action of microtubule inhibitors exemplified by paclitaxel is enhanced by suppressing MAPK, and as discussed in (1), MAPK inhibitors in themselves can be expected to offer an antitumour effect; hence, the addition of an MAPK inhibitor to an antitumour preparation using a microtubule inhibitor as disclosed in Documents 1, 2 and 3 is obvious to a person skilled in the art and does not involve an inventive step.

The synergistic antitumour effect of concomitant administration of the two ingredients above claimed by the applicant in the written opinion is not evident in the case of the specific combinations such as TZT-1027 with PD98059 or vincristine with PD98059 presented in Table 1.

As regards Claim 2, Document 1, page 2215, right column, last line to page 2216, left column, line 8 and Table 3, indicates that microtubule inhibitors are known to include tubulin polymerization inhibitors which have the same association with MAPK as paclitaxel; therefore an attempt to use tubulin polymerization inhibitors such as vincristine shown in Table 3 as microtubule inhibitors would be obvious to a person skilled in the art and does not involve an inventive step.

As regards Claim 4, it is clear from reference to Document 3, Fig. 2 and the mechanism of activation of MAPK in the other documents that in the preliminary stage of phosphorylation of MAPK there is a cascade reaction

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 00/00002

directly involving MAPKK and/or MAPKKK.

In inhibiting a known mechanism which depends on a cascade reaction, it is usual in the art to use a drug which inhibits a stage upstream rather than inhibiting the end (final stage) of the cascade; therefore, attempting to use an inhibitor of MAPKK or MAPKKK, which are stages upstream of MAPK and are also indicated in Documents 1 and 4 as potential future target molecules, rather than using an MAPK inhibitor, would be obvious to a person skilled in the art and does not involve an inventive step.

特 許 協 力 条 約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
(PCT36条及びPCT規則70)

REC'D 05 FEB 2001

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 K-63Teizo	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/00002	国際出願日 (日.月.年) 04.01.00	優先日 (日.月.年) 08.01.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ A61K45/00, 38/08, 35/00		
出願人 (氏名又は名称) 帝国臓器製薬株式会社		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。
☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
 - ☒ 国際予備審査報告の基礎
 - ☐ 優先権
 - ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
 - ☐ 発明の単一性の欠如
 - ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - ☐ ある種の引用文献
 - ☐ 国際出願の不備
 - ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 17.07.00	国際予備審査報告を作成した日 19.01.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 田村 聖子 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 9051

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 7、8

理由：

- ☒ この国際出願又は請求の範囲 7、8 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 7、8 は、治療による人体の体の処置方法に関するものであって、PCT 第 34 条 (4) (a) (i) 及び PCT 規則 67.1 (i V) の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査を行うことを要しない対象に係るものである。

- ☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☒ 請求の範囲 7、8 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書 C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	1-6、9	有
	請求の範囲		無
進歩性(IS)	請求の範囲	3	有
	請求の範囲	1、2、4-6、9	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-6、9	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1 西尾 和人「チューブリンとそのシグナル」癌と化学療法, Vol. 24, No. 15 (1997) P. 2213-2218, 全文, 特にP. 2216の左欄第9行~第19行(EMBASE(STN Online), 1998066209参照)

文献2 Kazuto Nishio, "Enhanced Interaction between Tubulin and Microtubule-Associated Protein 2 via Inhibition of MAP Kinase and CDC2 Kinase by Paclitaxel" Int. J. Cancer, Vol. 63, No. 5(1995)P. 688-693

文献3 福岡 和也「微小管阻害剤」癌と化学療法, Vol. 24, No. 11(1997)P. 1519-1525(Chemical Abstracts, Vol. 127, Abstract番号287461参照)

文献4 中村 洋一「肺がん化学療法の分子ターゲット」最新医学, Vol. 52, No. 12(1997)P. 2700-2706 (Chemical Abstracts, Vol. 128, Abstract番号 29985参照)

説明

請求項1、5、6、9について

(1) 文献1のP. 2216左欄第9行~第19行には、MAPキナーゼが癌化学療法の標的として魅力的であること、MAPKアンチセンスオリゴヌクレオチドが、肺癌細胞株において細胞増殖抑制効果を示すことから、抗腫瘍効果を奏するものとしてMAPK阻害剤の開発が望まれることが記載されている。また、文献4のP. 90の左欄、「2. MAPキナーゼ(MAPK)」の項においても、MAPKが腫瘍治療における標的であることが記載されている。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

(2) 文献1の「はじめに」や、「1. チュブリンと抗癌剤」の項には、微小管作用薬が種々の抗癌剤に有効であることが記載されており、さらに、同文献のP. 2215には、MAPがチュブリンと結合して微小管のダイナミクスに協調的に働いていること、MAPがMAPKカスケードによってリン酸化され、その結果、リン酸化型MAPは微小管脱重合を促進すること、抗腫瘍剤として有効な微小管阻害剤であるPaclitaxelを細胞に接触させると、MAPをリン酸化するMAPキナーゼ活性が抑制されるが、Paclitaxel耐性(抗腫瘍剤耐性)細胞においては、当該抑制が見られないことが記載されている。

さらに、文献2のABSTRACTにおいても、抗腫瘍効果を奏する微小管阻害剤であるPaclitaxelが、MAPKの活性を阻害すること、また、P. 690の「Effect of paclitaxel treatment on MAP-Kinase activity of synchronized cells」においては、MAPK活性があることにより、Paclitaxelの治療効果が抑制されることが記載されている。

同様に、文献3の「要旨」欄、特に第12行～第14行、図2においても、paclitaxelがMAPキナーゼを抑制することによってチュブリンとMAPの親和性を増強させ、微小管重合を促進させ、微小管の動的平衡状態を破壊することによって細胞増殖の抑制、ひいては抗腫瘍効果を奏することが記載されている。

してみると、(2)に記載されているとおり、Paclitaxelに代表される微小管阻害剤の抗腫瘍作用は、MAPKを抑制することによって、さらに増強されるものと認められるし、かつ、(1)に記載されているとおり、MAPK阻害剤自体も抗腫瘍効果を奏することが期待されるものであるから、文献1、2又は3に記載の、微小管阻害剤を用いた抗腫瘍剤において、さらにMAPK阻害剤を添加することは当業者に自明であり、進歩性を有さない。

そして、出願人が意見書において主張する、上記二成分を併せて投与することによる相乗的な抗腫瘍効果については、表1に具体的に示されたTZT-1027とPD98059、ビンクリスチンとPD98059等の組み合わせについてしか認めることができない。

請求項2について 文献1のP. 2215右欄末行～2216左欄第8行、表3に記載されているとおり、微小管阻害剤のうち、チュブリン重合阻害剤においても、Paclitaxelと同様のMAPKとの関連性があることが公知であるから、微小管阻害剤として、表3に記載されているVincristine等のチュブリン重合阻害剤を用いてみることも当業者に自明であり、進歩性を有さない。

請求項4について 文献3の図2や、その他の文献のMAPK活性化のメカニズムを参酌すると、MAPKのリン酸化の前段階において、MAPKKやMAPKKKが直接的に関連しているカスケードの反応であることは明らかである。

そして、メカニズムの知られているカスケード反応の阻害において、そのカスケードの末端(最終)部分を阻害することに代えて、その上流部分を阻害する薬剤を用いてみることは、当業者が通常に行うことであるから、MAPK阻害剤に代えて、MAPKにいたる上流部分であり、かつ、文献1や文献4において、将来の分子標的として期待されている旨が記載されているMAPKKやMAPKKKの阻害剤を用いてみることも当業者に自明であり、進歩性を有さない。